

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.07.007

· 基础研究 ·

miR-137通过靶向Wnt5a调控宫颈癌细胞的增殖、迁移及侵袭

卢柳媚, 周倩琚, 李子琳, 李栩萍(东莞市人民医院 妇产科, 广东 东莞 523000)

[摘要] **目的:** 探讨miR-137在宫颈癌组织和细胞中的表达及其对宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭的作用及其机制。**方法:** 选用2017年1月至2018年3月东莞市人民医院妇产科32例手术切除的宫颈癌组织及对应的癌旁组织标本, 以及宫颈癌细胞系C33A、HeLa、SiHa及宫颈上皮永生化细胞株H8, 用RT-PCR法检测宫颈癌组织和细胞系中miR-137的表达水平。将miR-137 mimics、miR-137 NC质粒转染到C33A和HeLa细胞, 用CCK-8法、Transwell迁移及侵袭实验观察上调miR-137表达对C33A和HeLa细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响。用荧光素酶报告基因及WB实验检测miR-137和Wnt5a在宫颈癌中的靶向调控关系。构建Wnt5a过表达载体, 观察同时过表达Wnt5a和miR-137对宫颈癌细胞系C33A和HeLa增殖、迁移和侵袭的影响。**结果:** 在宫颈癌组织和细胞系中miR-137表达水平明显低于癌旁组织和H8细胞(均 $P<0.05$)。上调miR-137表达能够显著抑制C33A和HeLa细胞的增殖、迁移和侵袭能力(均 $P<0.05$)。荧光素酶报告基因实验确定Wnt5a与miR-137的靶向关系。过表达Wnt5a后, 可以在一定程度上逆转miR-137对宫颈癌细胞系C33A和HeLa的增殖、迁移和侵袭能力。**结论:** miR-137通过靶向Wnt5a抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移、侵袭, 其可能是宫颈癌治疗的潜在靶点。

[关键词] 宫颈癌; C33A细胞; HeLa细胞; 微小RNA-137; Wnt5a; 增殖; 迁移; 侵袭**[中图分类号]** R730.2; R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)07-0762-06

miR-137 inhibits proliferation, invasion and migration of cervical cancer cells by targeting Wnt5a

LU Liumei, ZHOU Qianjun, LI Zilin, LI Xuping (Department of Obstetrics and Gynecology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, Guangdong, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of miR-137 in cervical cancer tissues and cells, and to explore its effect on proliferation, migration and invasion of cervical cancer cells as well as the mechanisms. **Methods:** Thirty-two pairs of cervical cancer tissues and corresponding para-cancerous tissues that surgically resected at the Department of Gynecology and Obstetrics of Dongguan People's Hospital from January 2017 to March 2018 were collected for this study. In addition, cervical cancer cell lines C33A, HeLa, SiHa and cervical epithelial immortalized cell line H8 were also collected. The expression of miR-137 in cervical cancer tissues and cell lines was detected by RT-PCR. miR-137 mimics and miR-137 NC were respectively transfected into C33A and HeLa cells, and the effects of miR-137 over-expression on proliferation, migration and invasion of cervical cancer cell lines were observed by CCK-8 and Transwell assay. Luciferase reporter gene assay and WB were used to determine the relationship between miR-137 and Wnt5a in cervical cancer. Wnt5a over-expression vector was constructed, and the effects of simultaneous over-expression of Wnt5a and miR-137 on proliferation, migration and invasion of C33A and HeLa cells were observed. **Results:** The expression level of miR-137 was significantly down-regulated in cervical cancer tissues and cell lines, as compared to para-cancerous tissues and H8 cells (all $P<0.05$). The over-expression of miR-137 significantly inhibited cell proliferation, migration and invasion of C33A and HeLa cells (all $P<0.05$). Moreover, Wnt5a was identified as a target of miR-137 by luciferase reporter gene assay. Furthermore, Wnt5a over-expression, to a certain degree, attenuated the suppressive effects of miR-137 on the proliferation, migration and invasion of C33A and HeLa cells. **Conclusion:** miR-137 can inhibit the proliferation, migration and invasion of cervical cancer cells via targeting Wnt5a, which may be an effective target for the treatment of cervical cancer.

[Key words] cervical cancer; C33A cell; HeLa cell; microRNA-137; Wnt5a; proliferation; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(7): 762-767. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.07.007]

[基金项目] 东莞市医疗卫生科技计划资助项目(No.2016105101012)。Project supported by the Medical and Health Technology Program of Dongguan City (No.2016105101012)**[作者简介]** 卢柳媚(1981-), 女, 本科, 副主任医师, 主要从事妇科肿瘤的研究, E-mail: lllsmf703609@yeah.net**[通信作者]** 卢柳媚(LU Liumei, corresponding author), E-mail: lllsmf703609@yeah.net

微小RNA (microRNA, miRNA)是真核生物中的非编码RNA,其大小为20~25个核苷酸。越来越多的研究^[1-5]表明,miRNA参与各种人体生理和病理过程的调控,包括细胞的分化、增殖、迁移、侵袭、凋亡等,尤其是在癌变过程中。研究^[6-8]发现,miR-137的异常表达与恶性肿瘤的发生有关,包括胃癌、结直肠癌和黑色素瘤等。然而,miR-137在宫颈癌中的表达及其作用仍不明了。本课题通过检测miR-137在宫颈癌组织及对应的癌旁组织中的表达及其对下游靶点WNT5A的调控作用,探讨其对宫颈癌细胞增殖、迁移、侵袭的作用及其机制,旨在为宫颈癌的诊疗及预后判断提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 标本、细胞系及主要试剂

收集2017年1月至2018年3月东莞市人民医院妇产科32例手术切除的宫颈癌组织及对应的癌旁组织标本,术前均告知患者及家属并签署知情同意书。

宫颈癌细胞系C33A、HeLa和SiHa以及宫颈上皮永生化细胞株H8均购自中国科学院上海细胞生物学研究所细胞库。

胎牛血清、DMEM培养基、RIPA裂解液、ECL试剂盒、胰蛋白酶、青霉素、链霉素、CCK-8、BCA蛋白定量试剂盒、基质胶均购自碧云天生物技术公司,miR-137阴性对照(miR-137 negative control, miR-137 NC)、miR-137模拟物(miR-137 mimics)、Wnt5a过表达(pSUPER-Wnt5a)质粒均由上海吉玛公司合成,兔抗人Wnt5a单克隆抗体、兔抗人Ki-67单克隆抗体和兔抗人 β -actin单克隆抗体购自Santa Cruz公司,辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔二抗购自北京中山金桥生物公司,TRIzol、脂质体Lipofectamine™ 2000购自Invitrogen公司,双荧光素酶检测试剂盒Dual-Luciferase® Reporter System购自Promega公司。

1.2 细胞培养与转染

宫颈癌H8、SiHa、C33A和HeLa细胞用含10%胎牛血清的DMEM培养液,在37℃、5%CO₂恒温培养箱中培养,每2~3d细胞传代一次,取对数生长期细胞用于后期实验研究。将5×10⁵的C33A和HeLa细胞接种于6cm培养皿中。将C33A和HeLa细胞随机分为实验组、阴性对照组和干预组,实验组转染miR-137 mimics,阴性对照组转染miR137-NC,干预组转染miR-137 mimics和pSUPER-Wnt5a。转染操作严格按照Lipofectamine™ 2000试剂盒说明书进行,在37℃细胞培养箱中孵育。

1.3 RT-PCR法检测宫颈癌组织及细胞系中的miR-137的表达

根据TRIzol使用说明书提取细胞内总RNA,用微型分光光度计测定D₂₆₀与D₂₈₀之比,以评价RNA的纯度。应用PrimeScript RT试剂盒合成cDNA第1链,具体操作按产品操作手册进行。PCR引物由上海生工生物工程有限公司设计。引物序列:miR-137 F为5'-GAAATCCGACAGCTTAAGGAGGTTTGA-3',R为5'-CATTGCACAGATAGGATTTGATTTACT-3';U6 F为5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',R为5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3';GAPDH F为5'-GCAAGTTC AACGGCACAG-3',R为5'-GCCAGTAGACTCCACGACAT-3'。将PCR反应体系加入96孔板中,在7900HT实时PCR系统下运行。反应条件:95℃持续10 min,随后是40次放大循环,95℃持续30 s,60℃持续1 min。每一样本测量3次,目的基因的mRNA表达水平以GAPDH为内参,miRNA表达水平以U6为内参进行计算。

1.4 CCK-8法检测上调miR-137对宫颈癌细胞增殖的影响

将miR-137 NC组、miR-137 mimics组细胞接种于96孔板(1×10⁵/孔),每组设置6个重复孔。37℃培养箱孵育0、24、48和72 h后,每孔加入10 μ l CCK-8溶液(0.5 mg/ml)孵育4 h后,终止培养。于酶标仪上测定波长在450 nm处各孔细胞的光密度(D)值。

1.5 Transwell实验检测上调miR-137或过表达Wnt5a对宫颈癌细胞迁移及侵袭的影响

用1~2 mg/ml基质胶预涂Transwell上室透过膜,待凝固后,上室内加入200 μ l无血清培养基调制的密度为1×10⁵细胞悬液(miR-137 NC、miR-137 mimics和(或)pSUPER-Wnt5a转染C33A或HeLa细胞);下室加入500 μ l 10%胎牛血清的DMEM培养基。培养24 h后,用甲醇固定侵入下室的细胞,苏木精、伊红染色,显微镜下拍照。计算不同组穿膜细胞数。迁移试验与侵袭试验相似,但处理细胞后培养时间较短(12 h),上室基底膜无基质凝胶涂层。

1.6 WB检测上调miR-137对宫颈癌细胞Wnt5a蛋白表达的影响

采用细胞溶解缓冲液提取细胞总蛋白。提取的总蛋白降解后进行SDS-PAGE、转膜、5%脱脂奶粉封闭2 h,洗涤后,加入一抗(Wnt5a、Ki-67、 β -actin,按1:1 000稀释),4℃孵育过夜。次日,PBS洗1次,TBST洗2次后,辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔二抗(1:10 000)溶解于用TBST中,37℃条件下于水平摇床上孵育1 h。洗膜后,用ECL化学发光显色,分析蛋白条带灰度值,以 β -actin为内参进行比较。

1.7 双荧光素酶报告基因实验验证Wnt5a与miR-137的靶向关系

构建野生型及突变型Wnt5a-3' UTR的报告基

因质粒(以 pGL3-Basic 为载体), 将其分别与 miR-137 mimics 和 miR-137 NC 共转染宫颈癌细胞培养 48 h, 采用荧光素酶报告基因检测试剂盒, 以化学法发光仪检测肿瘤细胞转染后表达的荧光素酶的活性。实验以 Renilla 荧光素酶活性作为内参照, 验证 Wnt5a 与 miR-137 的靶向关系。

1.8 统计学处理

前述 1.3~1.7 实验均重复 3 次。用 SPSS19.0 统计学软件对所有数据进行统计分析, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间的显著性差异比较采用 *t* 检验。以 $P < 0.05$

或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-137 在宫颈癌组织和宫颈癌细胞中低表达

RT-PCR 检测结果(图 1)显示, 宫颈癌组织中 miR-137 的表达水平明显低于癌旁组织($t=7.03$, $P < 0.05$; 图 1A); 宫颈癌 C33A、HeLa 和 SiHa 细胞中 miR-137 的表达水平显著低于 H8 细胞($t=11.92$ 、 6.43 、 6.69 , 均 $P < 0.05$; 图 1B)。结果提示, miR-137 在宫颈癌组织和细胞中低表达。

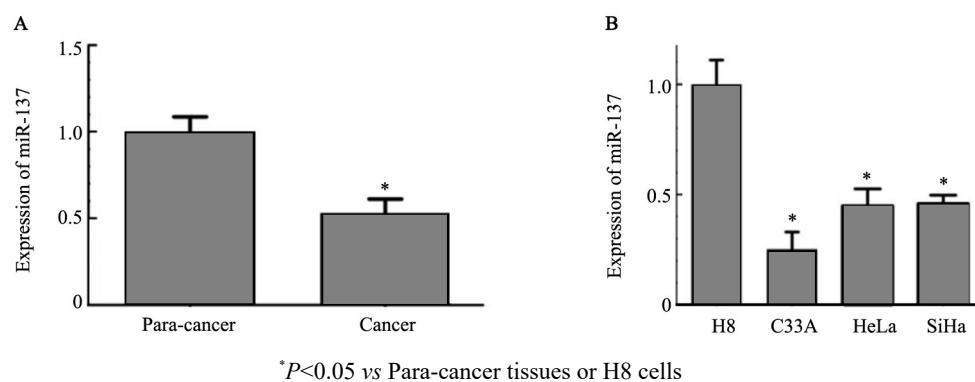


图 1 miR-137 在宫颈癌组织(A)和细胞系(B)中的表达

Fig.1 Expression of miR-137 in cervical cancer tissues (A) and cell lines (B)

2.2 上调 miR-137 抑制宫颈癌细胞的增殖能力

RT-PCR 检测结果(图 2A)显示, 转染 miR-137 mimics 后, 宫颈癌 C33A 和 HeLa 细胞中 miR-137 表达水平明显高于 miR-137 NC 组($t=17.11$ 、 18.96 , 均 $P < 0.05$; 图 2A)。用 CCK-8 法检测结果(图 2B、C)发现, miR-137 mimics 转染 C33A 细胞 48 和 72 h 后, 细胞的增殖能力显著低于 miR-137 NC 转染组($t=23.49$ 、 28.03 , 均 $P < 0.05$); miR-137 mimics 转染组 HeLa 细胞 48 和 72 h 后, 细胞的增殖能力显著低于 miR-137 NC 转染组($t=20.17$ 、 21.98 , 均 $P < 0.05$)。WB 实验结果(图 2D、E)发现, miR-137 mimic 转染组 C33A 和 HeLa 细胞中 Ki-67 蛋白的表达水平也明显低于 miR-137 NC 转染组($t=6.96$ 、 4.82 , 均 $P < 0.05$)。结果表明, 上调 miR-137 表达能够明显抑制宫颈癌细胞的增殖能力。

2.3 上调 miR-137 抑制宫颈癌细胞的迁移及侵袭能力

Transwell 迁移实验结果(图 3A、B)显示, 转染 miR-137 mimic 后, 宫颈癌 C33A 和 HeLa 细胞的迁移能力明显低于 miR-137 NC 组($t=11.27$ 、 5.06 , 均 $P < 0.05$)。Transwell 实验结果(图 3C、D)显示, 转染 miR-137 mimics 后, 宫颈癌 C33A 和 HeLa 细胞的侵袭能力明显低于 miR-137 NC 组($t=7.03$ 、 7.38 , 均 $P < 0.05$)。结果说明, 上调 miR-137 表达能够明显抑制

宫颈癌细胞的迁移及侵袭能力。

2.4 miR-137 与 Wnt5a 的靶向调控关系

通过生物信息学软件 TargetScan 对 miR-137 的靶基因进行分析结果(图 4A)显示, Wnt5a 是 miR-137 的靶向调节基因之一。荧光素酶报告基因实验结果(图 4B)显示, miR-137 显著降低野生型 Wnt5a 质粒荧光素酶的活性($t=13.42$, $P < 0.05$)。WB 检测结果(图 5)显示, 转染 miR-137 后, C33A 和 HeLa 细胞 Wnt5a 蛋白的表达水平显著下调($t=13.83$ 、 5.91 , 均 $P < 0.05$)。结果表明, Wnt5a 受到 miR-137 的靶向负调控作用。

2.5 Wnt5a 阻断 miR-137 对宫颈癌细胞的抑制作用

过表达 miR-137 后, 再次转染 pSUPER-Wnt5a 后, 观察 C33A 和 HeLa 细胞增殖和侵袭能力的变化。MTT 实验结果(图 6A、B)表明, 与 miR-137 mimics 处理细胞相比, miR-137 mimics+pSUPER-Wnt5a 处理组细胞的增殖能力显著升高($t=7.81$ 、 8.95 , 均 $P < 0.05$)。Transwell 迁移实验结果(图 6C、D)表明, 与 miR-137 mimics 处理细胞相比, miR-137 mimics+pSUPER-Wnt5a 处理组细胞的迁移能力明显升高($t=4.97$ 、 5.38 , 均 $P < 0.05$)。Transwell 侵袭实验结果(图 6E、F)表明, 与 miR-137 mimics 处理细胞相比, miR-137 mimics+pSUPER-Wnt5a 处理组细胞的侵袭能力

明显升高($t=4.33, 5.70$, 均 $P<0.05$)。结果说明, 过表达 Wnt5a 后, 可以在一定程度上逆转 miR-137 对宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭能力的抑制作用。

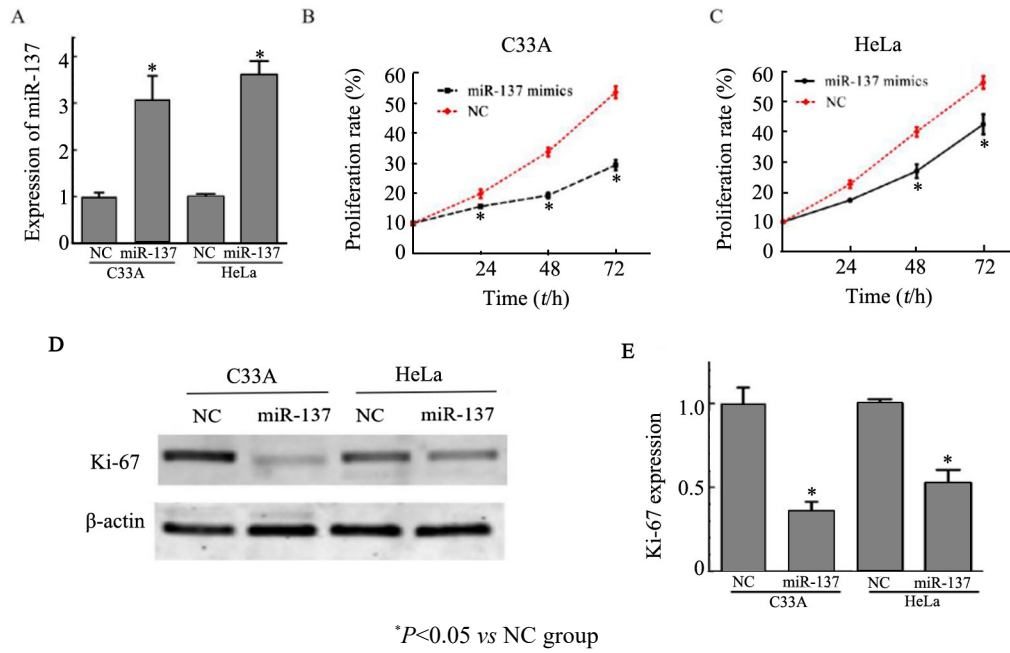


图2 上调 miR-137 对宫颈癌细胞增殖(A~C)和 Ki-67 蛋白表达(D、E)的影响

Fig.2 Effects of up-regulation of miR-137 on proliferation ability (A-C) and Ki-67 expression (D,E) of cervical cancer cells

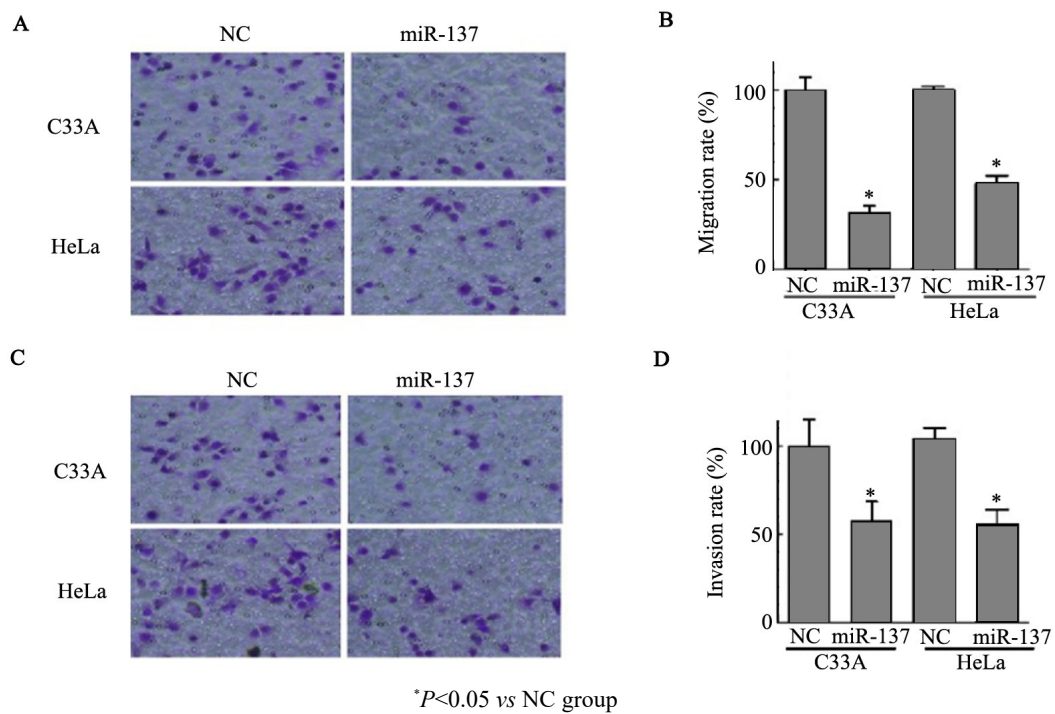


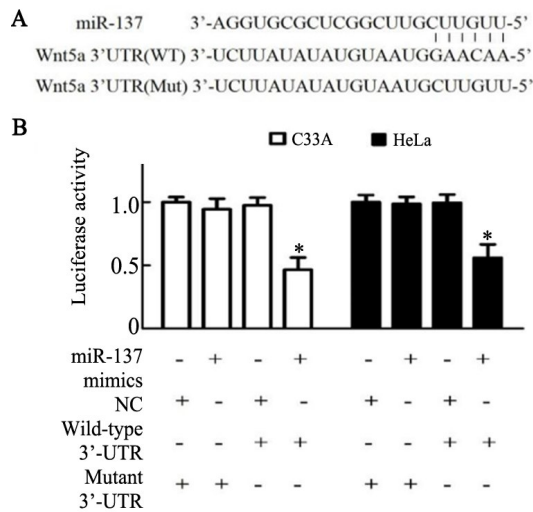
图3 上调 miR-137 对宫颈癌细胞迁移(A、B)及侵袭(C、D)能力的影响(结晶紫染色, $\times 200$)

Fig.3 Effects of up-regulation of miR-137 on migration (A, B) and invasion (C, D) of cervical cancer cells (crystal violet staining, $\times 200$)

3 讨论

越来越多的研究^[1-5]表明, miRNA 在宫颈癌的发展中起着重要作用。miRNA 的异常表达与肿瘤细胞

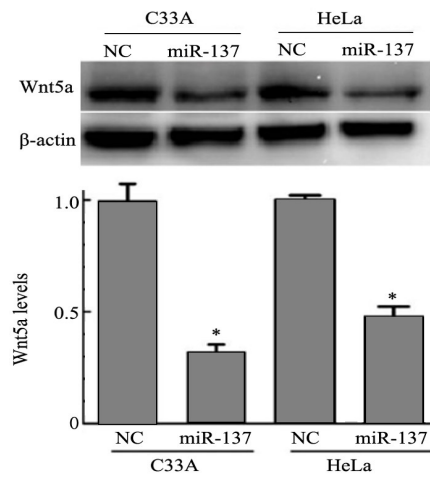
的凋亡、转移、侵袭、增殖等生物学行为有关^[9-11]。研究^[9]发现, miR-137 在胶质瘤组织标本中低表达; 在乳腺癌组织中 miR-137 低表达, 可作为乳腺癌患者的预后标志物^[11]。然而, 对 miR-137 在宫颈癌中的所起的



*P<0.05 vs NC+Wild-type 3'-UTR group

图4 miR-137与Wnt5a的靶向关系

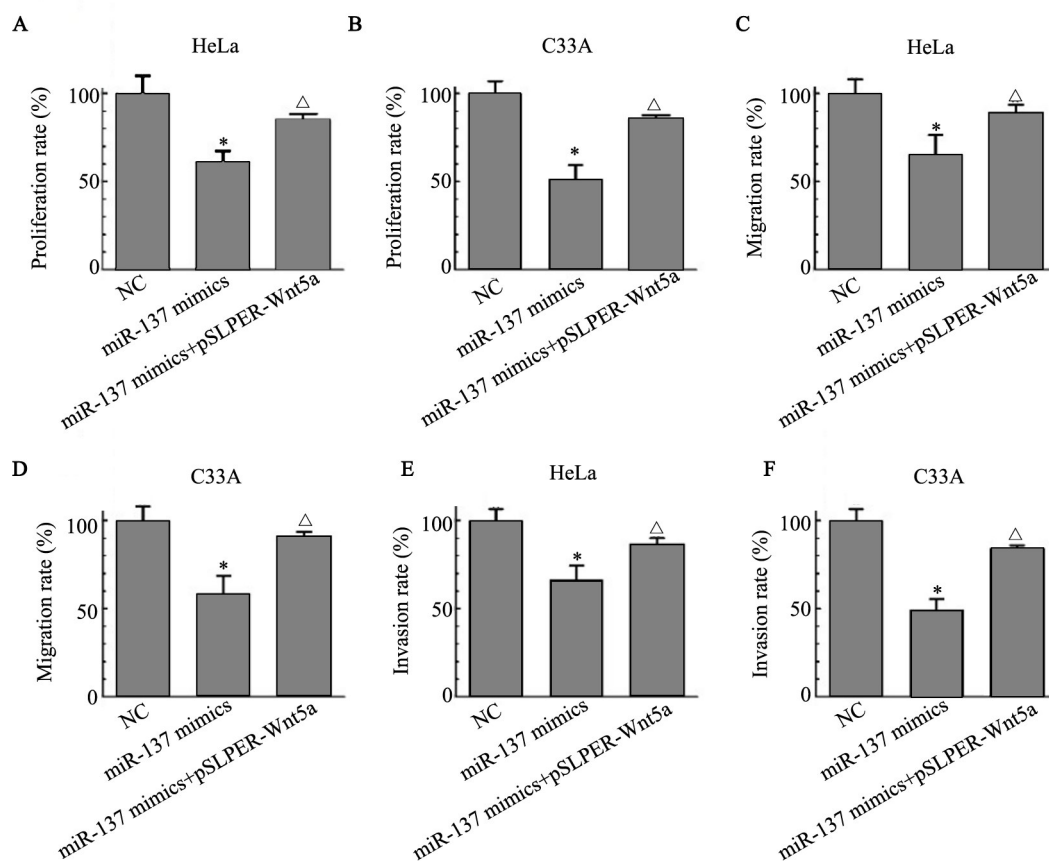
Fig.4 Relationship between miR-137 and Wnt5a



*P<0.05 vs NC group

图5 上调miR-137后对宫颈癌细胞Wnt5a蛋白表达的影响

Fig.5 Effect of up-regulation of miR-137 on expression of Wnt5a protein in cervical cancer cells



*P<0.05 vs miR-137 mimics group, [△]P<0.05 vs NC group

图6 过表达Wnt5a逆转miR-137对宫颈癌细胞增殖(A、B)、迁移(C、D)和侵袭(E、F)的抑制作用

Fig.6 Over-expression of Wnt5a reversed the inhibitory effect of miR-137 on the proliferation (A,B), migration (C,D) and invasion (E,F) of cervical cancer cells

作用尚未见报道。本研究发现,宫颈癌组织中miR-137的表达水平明显低于其癌旁组织。进一步检测miR-137在宫颈癌C33A、HeLa及SiHa和H8细胞中

的表达,结果表明miR-137在宫颈癌细胞系中的表达水平均显著低于H8细胞。结果说明,在宫颈癌的发生发展过程中,miR-137对肿瘤细胞可能起到一定的

抑制作用。为了进一步检测 miR-137 在宫颈癌细胞增殖和侵袭中的作用,通过用 miR-137 mimics 或 NC 质粒转染 C33A 或 HeLa 细胞,MTT、Transwell 迁移和侵袭实验结果表明,在 C33A 和 HeLa 中 miR-137 的过表达可以抑制细胞的增殖、迁移及侵袭能力,说明 miR-137 抑制了宫颈癌的发展。

miRNA 主要通过与其靶基因 3' UTR 区结合而调控肿瘤细胞的生物学功能。为明确 miR-137 对宫颈癌细胞的具体调控机制,本实验通过 TargetScan 软件对 miR-137 的靶基因进行分析,结果证实 Wnt5a 可能受 miR-137 的调节。Wnt5a 是 Wnt 信号通路的重要调节因子,与细胞增殖、凋亡、自我更新和分化有关。有研究^[13-15]表明,Wnt5a 在前列腺癌、结直肠癌、骨肉瘤等多种肿瘤中高表达;Wnt5a 蛋白在宫颈癌组织中高表达,对肿瘤的发生、发展具有抑制作用并且与 Ki-67 增殖指数之间存在一定关系^[15]。有学者^[15]研究了 65 例宫颈癌中 Wnt5a 与血管生成之间的关系,结果发现 Wnt5a 与微血管密度和血管生成拟态发生密切相关。在成胶质细胞瘤中 Wnt5a 是 miR-154 的直接靶标,Wnt5a 过表达可以逆转 miR-154 引起的侵袭作用^[3]。在骨肉瘤中 Wnt5a 可以被 miR-217 调节^[12]。本研究通过双萤光素酶基因实验证实了 miR-137 和 Wnt5a 的靶向调控关系。miR-137 mimics 转染宫颈癌细胞后,细胞中 Wnt5a 表达水平明显下调;将 miR-137 mimics 和 pcDNA3.0-Wnt5a 共转染宫颈癌细胞发现,miR-137 对肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力的抑制作用得到逆转。本研究结果表明,在宫颈癌细胞中,miR-137 的下调可能促进 Wnt5a 在转录后水平的表达,进而促进宫颈癌的发展。

综上所述,miR-137 可抑制宫颈癌细胞增殖、迁移与侵袭,其作用机制可能与靶向 Wnt5a 有关,此为 miR-137 靶向治疗宫颈癌提供了理论依据。

【参 考 文 献】

- [1] 黄锐,伍刚,许健,等. miRNA 通过 Mcl-1 基因调控 HBV 阳性肝癌细胞对索拉菲尼的敏感性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(3): 246-251. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.03.006.
- [2] 黄文曦,欧阳颖,魏常博,等. 舌鳞状细胞癌细胞株 CAL27 外泌体源性 miR-21、miR-221 和 miR-222 的表达[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(4): 222-226. DOI:10.12016/j.issn.2096-1456.2018.04.004.
- [3] TANG L P, HE S M, ZHU Y, et al. Downregulated miR-187 contributes to the keratinocytes hyperproliferation in psoriasis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 3661-3674. DOI:10.1002/jcp.27135.
- [4] NOSZCZYK-NOWAK A, ZACHARSKI M, MICHAŁEK M. Screening for circulating MiR-208a and -b in different cardiac arrhythmias of dogs[J/OL]. J Vet Res, 2018, 62(3): 359-363[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296005/>. DOI:10.2478/jvetres-2018-0051.
- [5] TAN L, JIANG W, LU A, et al. miR-155 aggravates liver ischemia/reperfusion injury by suppressing SOCS1 in mice[J]. Transplant Proc, 2018, 50(10): 3831-3839. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.08.060.
- [6] QIN Y, ZHANG S, DENG S, et al. Epigenetic silencing of miR-137 induces drug resistance and chromosomal instability by targeting AURKA in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2017, 31(5): 1123-1135. DOI:10.1038/leu.2016.325.
- [7] HUANG Y C, LEE C T, LEE J C, et al. Epigenetic silencing of miR-137 contributes to early colorectal carcinogenesis by impaired Aurora-A inhibition[J/OL]. Oncotarget, 2016, 7(47): 76852-76866[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5363554/>. DOI:10.18632/oncotarget.12719.
- [8] CHEN Q J, CHEN X B, ZHANG M Z, et al. MiR-137 is frequently down-regulated in gastric cancer and is a negative regulator of Cdc42[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(7): 2009-2016. DOI: 10.1007/s10620-010-1536-3.
- [9] 李民,周鹏,张亮,等. miR-137通过TCF-4抑制胶质瘤细胞生长侵袭能力的体外研究[J]. 临床神经外科杂志, 2018, 15(2): 116-119, 123. DOI:10.3969/j.issn.1672-7770.2018.02.008.
- [10] ZHANG H P, LIU T J, ZHOU Z Y, et al. Mir-137 affects vaginal lubrication in female sexual dysfunction by targeting aquaporin-2[J/OL]. Sex Med, 2018, 6(4): 339-347[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302129/>. DOI: 10.1016/j.esxm.2018.09.002.
- [11] ZHAO Y Y, LI Y P, LOU G Y, et al. MiR-137 targets estrogen-related receptor alpha and impairs the proliferative and migratory capacity of breast cancer cells[J/OL]. PLoS One, 2012, 7(6): e39102 [2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377602/>. DOI:10.1371/journal.pone.0039102.
- [12] WEI R X, DENG Z M, SU J J. MiR-217 targeting Wnt5a in osteosarcoma functions as a potential tumor suppressor[J]. Biomed Pharmacother, 2015, 72: 158-164. DOI:10.1016/j.biopha.2015.04.012.
- [13] 季晓辉. Wnt5a 和 β -catenin 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 医学与哲学, 2018, 39(10): 44-46. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2018.05b.13.
- [14] 陈亮,张亮,刘肖俊,等. Wnt5a 与基质金属蛋白酶-13 在甲状腺乳头状癌组织的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(1): 110-112. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2019.01.034.
- [15] LIN L, LIU Y Q, ZHAO W H, et al. Wnt5A expression is associated with the tumor metastasis and clinical survival in cervical cancer[J/OL]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(9): 6072-6078[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4203224/>.

【收稿日期】 2019-03-09

【修回日期】 2019-06-04

【本文编辑】 党瑞山